

## РОЛЬ ПОЛИМОРФНЫХ ВАРИАНТОВ ГЕНА *HLA-DRB1* В РАЗВИТИИ ВРОЖДЕННЫХ ПОРОКОВ СЕРДЦА

© 2018 г. А. В. Цепочкина<sup>1\*</sup>, А. В. Шабалдин<sup>1</sup>, С. А. Шмулевич<sup>2</sup>,  
Е. В. Шабалдина<sup>3</sup>, А. В. Понасенко<sup>1</sup>

\*E-mail: seroav1991@gmail.com

<sup>1</sup>ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем  
сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Россия;

<sup>2</sup>ГБУЗ КО «Кемеровский областной клинический кардиологический диспансер  
имени академика Л. С. Барбараша», Кемерово, Россия;

<sup>3</sup>ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства  
здравоохранения Российской Федерации, Кемерово, Россия

Работа посвящена изучению вклада гена *HLA-DRB1*\* в развитие врожденных пороков сердца (ВПС). В исследование включено 154 ребенка с установленным диагнозом ВПС и 103 условно здоровых детей. В результате исследования не установлено статистически значимых ассоциаций с носительством аллелей и генотипов *HLA-DRB1*\* и развитием ВПС.

**Ключевые слова:** Врожденные пороки сердца, *HLA-DRB1*\*, материнские аллели

DOI: 10.31857/S102872210002671-3

### Авторы:

**Цепочкина А. В.**, м. н. с. лаборатории геномной медицины отдела экспериментальной и клинической кардиологии, ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Россия;

**Шабалдин А. В.**, д. м. н., в. н. с. лаборатории клеточных технологий отдела экспериментальной и клинической кардиологии, ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Россия;

**Шмулевич С. А.**, заведующая отделением детской кардиологии, ГБУЗ КО «Кемеровский областной клинический кардиологический диспансер имени академика Л. С. Барбараша», Кемерово, Россия;

**Шабалдина Е. В.**, д. м. н., доцент, заведующая кафедрой оториноларингологии и клинической иммунологии ГБОУ ВПО «Кемеровский государственный медицинский университет» МЗ РФ, Кемерово, Россия;

**Понасенко А. В.**, к. м. н., заведующая лабораторией геномной медицины отдела экспериментальной и клинической кардиологии, ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Россия.

**Введение.** Известно, что антенатальный период развития определяет всю дальнейшую жизнь человека, особенно период раннего детства. Своевременная иммуно-нейро-эндокринная перестройка организма матери необходима для реализации всей программы внутриутробного развития, органогенеза и морфогенеза на разных этапах онтогенеза [1]. С этих позиций заслуживает пристального внимания HLA-система, которая, с одной стороны, детерминирует иммунные вза-

имодействия в системе «мать-эмбрион/плод», а с другой, ограничивают иммунные реакции на ксено- и эндобиотики. Кроме того, в организме матери при наступлении беременности первыми начинают синтезироваться антитела против антигенных компонентов HLA зародыша, несущего аллельные варианты HLA отца. Антигены системы HLA через гены иммунного ответа (Ig-гены) обуславливают генетическую предрасположенность к ряду заболеваний или, наоборот, обеспечивают к ним устойчивость [2]. Белковый состав каждого антигена HLA кодируется соответствующим HLA-геном, расположенными в семи локусах 6-й хромосомы.

Особенный интерес представляет изучение влияния изменчивости генов, кодирующих антигены HLA-DR. Интерес к HLA-DR связан с тем фактом, что именно этой области локализуются Ig-гены, а сами антигены высоко экспрессированы на мембранах иммунокомпетентных клеток и являются иммуногенно активными [3].

Локус DRB1 (*HLA-DRB1*) является структурной единицей HLA и относится ко II классу генов главного комплекса гистосовместимости. Ген *HLA-DRB1* наиболее полиморфен и в настоящее время активно ведется изучение его значения для формирования различных патологий. Так, в некоторых работах уже установлены ассоциации гена *HLA-DRB1* с определенным спектром заболеваний [2, 3].

Принимая во внимание, что развитие сердца начинается на 5–7 неделе эмбриогенеза, то именно в этот период наблюдаются основные нарушения, обусловленные как средовыми факторами (хронические болезни, курение, алкоголизм матери, дефицит фолиевой кислоты социально-демографические и другие факторы) [4], так и мутационной изменчивостью ряда генов, активно экспрессирующихся на всем протяжении внутриутробного развития плода. Иммунная защита против ксено- и эндотератогенов детерминируется *HLA-DRB1\** матери и плода. Внутриутробные нарушения развития сердца у зародыша либо плода в дальнейшем приводят к формированию врожденных пороков сердца (ВПС). Поэтому изучение иммуногенетической составляющей, как одной из важных систем, в развитии врожденных пороков сердца является актуальным для современной медицины.

**Цель исследования** заключалась в определении особенностей встречаемости аллелей и генотипов *HLA-DRB1* у детей с врожденными пороками сердца.

**Материалы и методы.** Исследование проведено на базе Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний». Критериями включения в исследование было наличие диагноза ВПС, возраст до 10 лет, отсутствие хромосомных аномалий, отсутствие острых инфекционных или обострения хронических заболеваний в течение не менее четырех недель до момента включения в исследование. Исследование одобрено Локальным этическим комитетом НИИ КПССЗ. Все участники добровольно подписали Информированное согласие на участие в исследовании.

В исследование включено 154 ребенка с различными фенотипами ВПС, поступившие в отделение детской кардиологии ГБУЗ КО «Кемеровский областной клинический кардиологический диспансер имени академика Л. С. Барбараша» с 2013 по 2017 год. Фенотипы пороков в данном исследовании распределились следующим образом: дефект межпредсердной перегородки — у 42 (27,3%) детей; дефект межжелудочковой перегородки — у 20 (13%) детей; открытое овальное окно — у 20 (13%) детей; Тетрада Фалло у 7 (4,5%) детей; другие виды ВПС (единный желудочек сердца, транспозиция магистральных сосудов и так далее) у 65 (42,2%) детей. В группу сравнения вошли 103 условно здоровых ребенка.

Средний возраст детей исследуемой группы составил 6 лет (от 5 до 8 лет), контрольной 5 лет (от 4 до 8 лет).

У всех детей проводился сбор венозной периферической крови из локтевой вены, из которой в дальнейшем проводили выделение геномной ДНК методом фенол-хлороформной экстракции. Генотипирование проводили по 14 аллелям гена *HLA-DRB1* ПЦР методом. Статистическую обработку данных проводили при помощи пакета программ Statistica 10.0.

Анализ поло-возрастных характеристик проводили при помощи описательной статистики (медиана и 25 и 75 процентиля). Равновесие Харди-Вайнберга определяли при помощи критерия хи-квадрат Пирсона. Для оценки риска вычисляли относительный риск (RR) и 95% доверительный интервал (CI) для RR. Различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

**Результаты.** В общей сложности проанализирована мутационная изменчивость гена *HLA-DRB1* по 14 аллелям (*HLA-DRB1\*01*; *HLA-DRB1\*03*; *HLA-DRB1\*04*; *HLA-DRB1\*07*; *HLA-DRB1\*08*; *HLA-DRB1\*09*; *HLA-DRB1\*10*; *HLA-DRB1\*11*; *HLA-DRB1\*12*; *HLA-DRB1\*13*; *HLA-DRB1\*14*; *HLA-DRB1\*15*; *HLA-DRB1\*16*; *HLA-DRB1\*17*). Определили, что аллели и генотипы *HLA-DRB1* встречаются с равной частотой как в группе детей, имеющих врожденные пороки сердца, так и в группе детей контроля. В тоже время, в предыдущей нашей работе [5] показано, что имеется ассоциативная связь между носительством матерью аллелей *HLA-DRB1\*11* и *HLA-DRB1\*03* и риском рождения ребенка с ВПС. Стоит отметить, что лишь 22 ребенка (14,3% от всех обследованных детей) из 154 с ВПС, унаследовали от матерей хотя бы один из рискованных аллелей.

**Заключение.** Результаты проведенного нами исследования не показали статистически значимых различий между частотой встречаемости аллелей и генотипов *HLA-DRB1* в исследуемой и контрольной группе. Особенности распределения аллелей и генотипов *HLA-DRB1* у детей с врожденными пороками сердца, отличных от таковых у здоровых детей не определено.

Работа выполнена при поддержке комплексной программы фундаментальных научных исследований СО РАН в рамках фундаментальной темы НИИ КПССЗ № 546–2015–0011 «Патогенетическое обоснование разработки имплантов для сердечно-сосудистой хирургии на основе биосовместимых материалов, с реализацией

пациент-ориентированного подхода с использованием математического моделирования, тканевой инженерии и геномных предикторов».

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Иванов Д. О., Петренко Ю. В., Шемякина О. О., Фот А. Ю. Анализ антенатальных факторов риска формирования врожденных пороков внутренних органов у детей. Трансляционная медицина 2012, № 1, 61–68. [D. O. Ivanov, J. V. Petrenko, N. A. Treskina, E. S. Vagina, T. V. Mamaeva. Clinical case of congenital hyperinsulinism: diagnosis and treatment. Translational Medicine 2012, No.1, 61–68].
2. Айрапетов Д. Ю., Ордиянц И. М., Побединская О. С. Аллоиммунный механизм привычного невынашивания беременности. Проблемы репродукции 2010, Т. 1, 86–88. [Airapetov D. Ju., Ordians I. M., Pobedinskaja O. S. Alloimmune factors in repeated fetal loss. Problemy reprodukcii 2010, Vol.1, 86–88].
3. Киселева А. Н., Зайцева Г. А., Исаева Н. В., Бутына Е. В. Особенности полиморфизма генов системы HLA при нарушениях процессов репродукции. Международный научно-исследовательский журнал 2015, Т. 7, № 38, 23–24. [Kiseleva A. N., Zaitseva G. A., Isaeva N. V., Butina E. V. The peculiarities of hla-system genes polymorphism at reproductive process violation. International Research Journal 2015, Vol.7, no. 38, 23–24].
4. Сперова Е. В., Вахлова И. В. Врожденные пороки сердца у детей: распространенность, факторы риска, смертность. Вопросы современной педиатрии 2017, Т. 16, № 2, 126–133. [Saperova E. V., Vahlova I. V. Congenital Heart Diseases in Children: Incidence, Risk Factors, Mortality. Current pediatrics 2017, Vol. 16, no. 2, 126–133].
5. Цепочкина А. В., Шабалдин А. В., Литвинова Н. А., Шмелевич С. А. Роль полиморфных вариантов HLA-DRB1\* в развитии врожденных пороков сердца. Сибирский медицинский журнал 2016, № 2, 63–66. [Tsepokina A. V., Shabaldin A. V., Litvinova N. A., Shmulevich S. A. The role of polymorphic variants HLA-DRB1\* in development of congenital heart diseases. Siberian Medical Journal 2016, 2016, no. 2, 63–66].

## THE ROLE OF POLYMORPHIC VARIANTS OF THE *HLA-DRB1* GENE IN THE DEVELOPMENT OF CONGENITAL HEART DISEASES

© 2018 A. V. Tsepokina<sup>1\*</sup>, A. V. Shabaldin<sup>1</sup>, S. A. Shmulevich<sup>2</sup>, E. V. Shabaldina<sup>3</sup>, A. V. Ponasenko<sup>1</sup>

\*E-mail: cepoav1991@gmail.com

<sup>1</sup>FSBSI Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russia;

<sup>2</sup>Municipal Budgetary Healthcare Institution Kemerovo Cardiology Dispensary, Kemerovo, Russia;

<sup>3</sup>Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia

The work is devoted to the study of the contribution of the *HLA-DRB1*\* gene to the development of congenital heart disease (CHD). The study included 154 children with an established diagnosis of CHD and 103 conditionally healthy children. The results of the study showed, what statistically significant associations with the carriage of alleles and genotypes of *HLA-DRB1*\* and development of CHD were not established.

*Key words:* congenital heart disease, *HLA-DRB1*\*, maternal alleles

#### Authors:

**Tsepokina A. V.**, ✉ Junior Researcher, Laboratory for Genomic Medicine, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russia; **E-mail:** cepoav1991@gmail.com;

**Shabaldin A. V.**, MD, PhD, Leading Researcher, Laboratory of cell technologies, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russia;

**Smulevich S. A.**, Head of department of children cardiology, Municipal Budgetary Healthcare Institution Kemerovo Cardiology Dispensary, Kemerovo, Russia;

**Shabaldina E. V.**, MD, PhD, assistant professor, Head of the Department of Otorhinolaryngology and Clinical Immunology, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia;

**Ponasenko A. V.**, PhD, Head of the Laboratory of Genomic Medicine, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russia.